

铜催化格氏试剂不对称共轭加成研究进展

唐凤翔* 叶久勇

(福州大学化学学院 福州 350116)

摘要 铜催化格氏试剂不对称 1,4-、1,6-及 1,2-共轭加成是构建手性碳的重要方法, 其加成产物是许多天然产物以及手性药物合成的关键中间体. 对铜催化的格氏试剂不对称 1,4-、1,6-及 1,2-共轭加成反应进行了较全面的综述, 其中涉及的受体种类包括 α,β -不饱和酮、不饱和酯、不饱和内酯、不饱和硫酯、不饱和醛和不饱和酮. 此外, 对不对称 1,4-共轭加成反应的机理研究也进行了较详细的介绍.

关键词 铜催化; 格氏试剂; 不对称共轭加成; 机理

Recent Advances in Copper-Catalyzed Asymmetric Conjugate Addition of Grignard Reagents

Tang, Fengxiang* Ye, Jiuyong

(College of Chemistry, Fuzhou University, Fuzhou 350108)

Abstract Copper-catalyzed asymmetric 1,4-, 1,6- and 1,2-conjugate addition of Grignard reagents is an important method to build up a carbon chiral center, which exists in the key intermediates of many natural products and chiral drugs. In this paper, the copper-catalyzed asymmetric 1,4-, 1,6- and 1,2-conjugate addition of Grignard reagents to α,β -unsaturated compounds is summarized systematically, and such acceptors as α,β -unsaturated ketones, esters, lactones, aldehydes, thioesters as well as sulfones are involved. In addition, the mechanism of asymmetric 1,4-conjugate addition is also introduced.

Keywords copper-catalyzed; Grignard reagent; asymmetric conjugate addition; mechanism

近几十年来, 有机金属试剂对 α,β -不饱和化合物的不对称共轭加成反应已成为构建 C 手性中心的重要手段^[1,2], 尤其在许多天然药物和手性药物关键中间体的合成中均涉及到这类反应^[3]. 该反应的加成受体涵盖多种官能团化合物, 主要有 α,β -不饱和酯、不饱和醛、不饱和酮、不饱和内酯、不饱和硫酯以及不饱和硝基化合物^[4,5]; 亲核试剂主要有格氏试剂、有机锌、有机锂、有机铝等有机金属试剂^[5,6]; 催化剂的配位金属主要有铜、镍、钨^[7,8]; 催化剂的配体主要有含磷有机化合物、含硫有机化合物、含硒有机化合物及氮杂环卡宾类化合物^[4,8]. 格氏试剂因具有价格低廉、易合成、反应较彻底、转化率高优点而倍受关注, 铜催化格氏试剂的不对称共轭加成近十年来得到了快速发展, 其中涉及到该反应的综述类文献虽有多篇^[4,5,9-12], 然而随着催化剂配体及加成的受体的种类愈来愈多样化, 仍然缺少对该反应的

较全面的归纳. 本文将根据加成受体的种类对铜催化格氏试剂不对称 1,4-共轭加成反应的研究进展做较全面的分类综述, 对铜催化格氏试剂不对称 1,6-及 1,2-共轭加成反应进行简述, 并对铜催化格氏试剂不对称 1,4-共轭加成反应机理做较详细的介绍.

1 铜催化格氏试剂不对称 1,4-共轭加成反应

1.1 α,β -不饱和酮的不对称 1,4-共轭加成1.1.1 α,β -不饱和和环酮的不对称 1,4-共轭加成

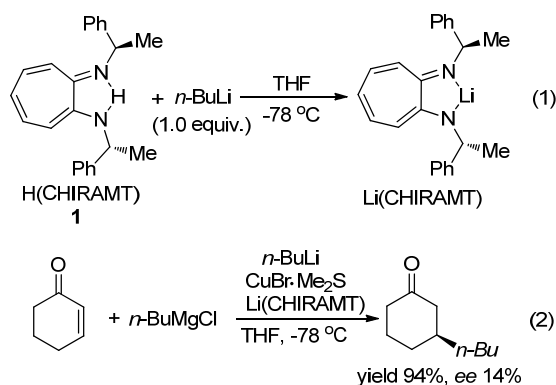
Lippard 等^[13]于 1988 年首次报道了格氏试剂在配体 **1** 与正丁基锂形成的络合物 Li(CHIRAMT) (Eq. 1)催化下与环己烯酮反应, 以 94%的收率和 14%的 *ee* 值得到 1,4-加成产物(Eq. 2). 自此拉开了格氏试剂不对称 1,4-共轭加成的序幕.

* E-mail: hellotfx@fzu.edu.cn

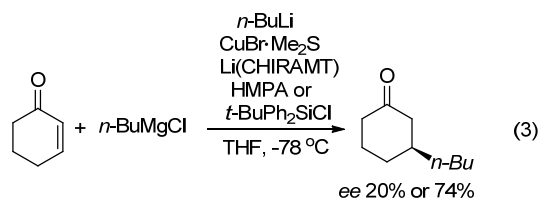
Received January 14, 2015; revised March 16, 2015; published online March 19, 2015.

Project supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 21375019).

国家自然科学基金(No. 21375019)资助项目.



此后, Lippard 等^[14]又对该反应做了深入研究, 发现在体系中加入 HMPA 或 *t*-BuPh₂SiCl 能提高立体选择性, *ee* 值从原来的 14% 分别提高到 20% 或 74%, 但收率却有所下降(Eq. 3).



在随后的十几年里, 经对格氏试剂的不对称 1,4-共轭加成的不断探索, 研究者们先后发现了许多对此反应具有一定催化效果的铜络合物配体 **2**~**7** (图 1), 但 *ee* 值较少超过 90%^[15~20], 汪顺义等^[12]对此进行了较详细的阐述, 本文不再赘述.

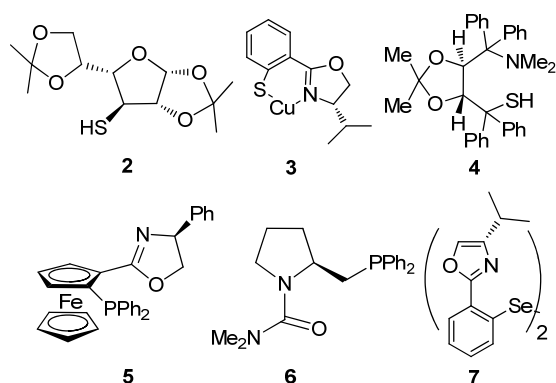
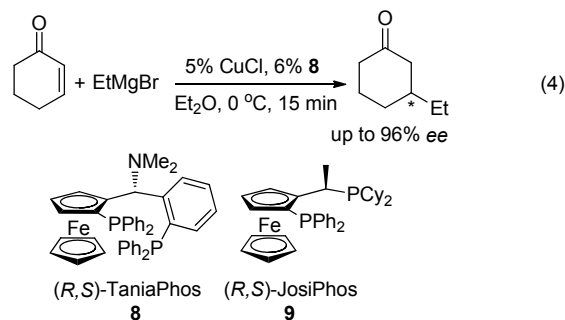


图 1 手性配体(1993~2002)
Figure 1 Chiral ligands (1993~2002)

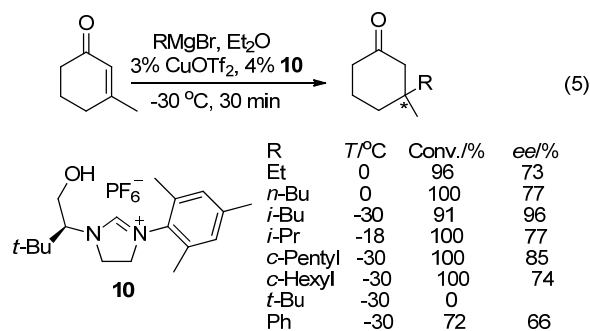
2004 年, Feringa 等^[21]以二茂铁为骨架的有机双膦手性配体 **8** 与 CuCl 的络合物为催化剂, 仅用 6% (摩尔用量, 下同) 的催化量催化乙基溴化镁与环己烯酮的不对称 1,4-共轭加成反应, *ee* 值竟然达到了 96% (Eq. 4). 研究发现, 要得到高的立体选择性, 配体的当量必须比铜盐多; 不同卤素的格氏试剂与不同卤素的铜盐组合对产

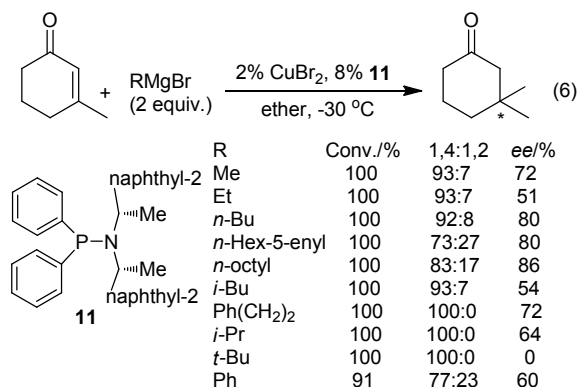
物的区域选择性影响较大, 但对立体选择性几乎没有影响. 此外, 该研究小组还发现当用 CuBr·SMe₂ 代替 CuX 作为铜源时, 必须在低于 -60 °C 的温度才能获得较好的立体选择性. 在此基础上, 他们还对不同格氏试剂与环己烯酮的不对称 1,4-共轭加成反应进行了研究. 结果表明, 配体 **8** 催化时, 位阻较小的格氏试剂(α 位无取代基)加成的立体选择性高, 而位阻较大的格氏试剂加成的立体选择性低, 如异丙基、异丁基格氏试剂对应的 *ee* 值分别只有 1%、33%; 而使用配体 **9** 时, 异丙基、异丁基格氏试剂加成的 *ee* 值分别提高到了 54% 和 92%.



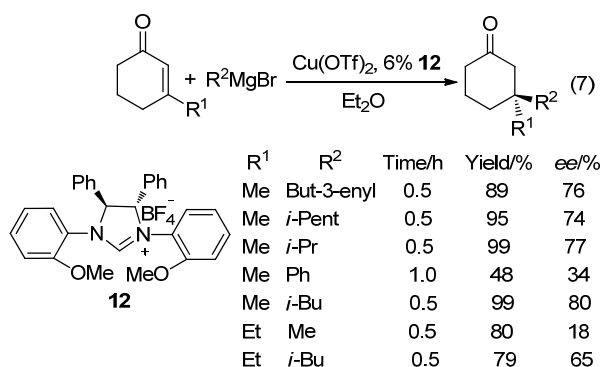
继 Feringa 等^[21]的报道之后, 研究者们对格氏试剂与 α,β -不饱和环酮的不对称 1,4-共轭加成进行了诸多研究, 取得了许多新进展, 并给出了一些新的铜催化剂手性配体.

2006 年, Alexakis 等^[22]用氮杂环卡宾配体 **10** 与 Cu(OTf)₂ 的络合物为催化剂, 考察了多种位阻较大的格氏试剂与 β -甲基环己烯酮的不对称 1,4-共轭加成反应, 其中异丁基格氏试剂加成的 *ee* 值达到了 96%, 而其他位阻较大的(异丙基、环戊基、环己基和苯基)格氏试剂的加成的 *ee* 值相对较低(66%~85%), 异丁基格氏试剂却未反应(Eq. 5). 2009 年, 该研究小组^[23]又报道了一系列的单膦手性配体, 只有配体 **11** 的催化效果较好, 其中正辛基的格氏试剂与 β -甲基环己烯酮的不对称 1,4-共轭加成反应的 *ee* 值可达到 86%, 但位阻较大的格氏试剂加成产物的立体选择性较差(Eq. 6). 该指出的是, 该配体对底物专一性很高, 对其他不饱和环酮的催化效果并不理想.





2008 年, Tomioka 等^[24]报道了多种格氏试剂与 β -烷基取代不饱和环己烯酮的不对称 1,4-共轭加成反应, 以氮杂环卡宾配体 **12** 与 Cu(OTf)₂ 的络合物为催化剂, *ee* 值最高达到了 80% (Eq. 7).



同年, Schmalz 等^[25]报道了含有机膦及亚磷酸酯结构的 TADDOL 衍生物手性配体 **13**、**14** 与 CuBr•SMe₂ 的络合物催化格氏试剂与环己烯酮的不对称 1,4-共轭加成反应, 发现所考察的多种格氏试剂(包含位阻较大的)加成的 *ee* 值均较高(82%~92%), 但收率仅在 49%~88%之间(图 2).

2010 年, Alexakis 等^[26]在已有的研究基础上又报道了一系列氮杂环卡宾配体, 只有配体 **15** 与铜盐络合物的催化效果较好. 用配体 **15** 催化多种格氏试剂与 β 、 δ 、 δ -三取代环己烯酮的不对称 1,4-共轭加成反应时(Eq. 8), 位阻较小的格氏试剂加成的 *ee* 值最高达到 73%, 而甲基及位阻大的格氏试剂加成的 *ee* 值则很低. 2011 年, 该研究小组^[27]又报道了 β -炔基取代的 α,β -不饱和环己烯酮与格氏试剂的不对称 1,4-共轭加成反应, 发现手性氮杂环卡宾配体 **16** 具有良好的催化性能, 1,4-加成产物的收率最高达到了 98%, *ee* 最高达到了 96% (Eq. 9). 2012 年 Alexakis 等^[28]继续报道了以氮杂环卡宾配体为催化剂的格氏试剂不对称 1,4-共轭加成反应. 他们认为, 若 N 取代的碳原子为 sp³ 杂化, 会增加卡宾在空间结构上变化的灵活性, 从而使取代基能够占据更大的空间, 并把此

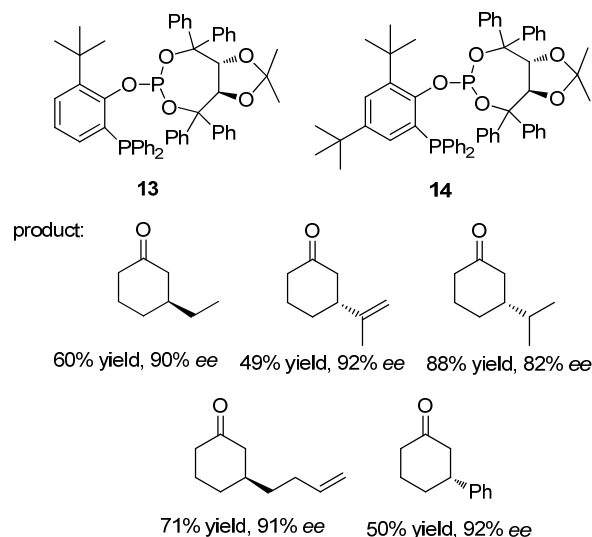
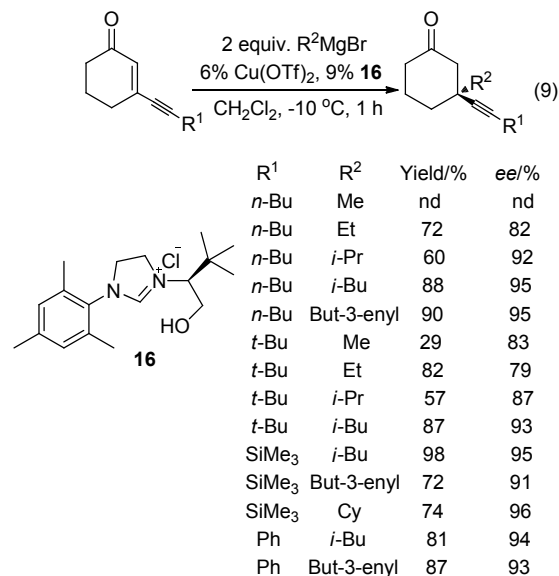
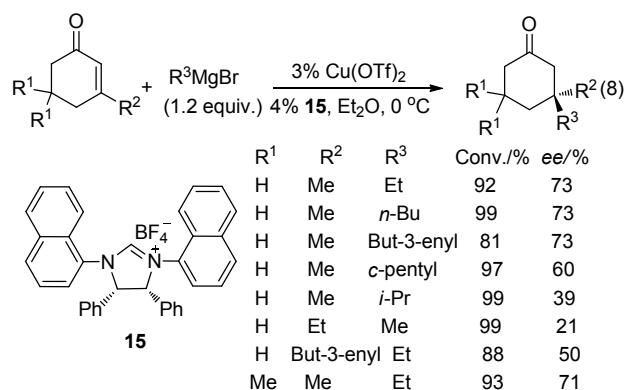


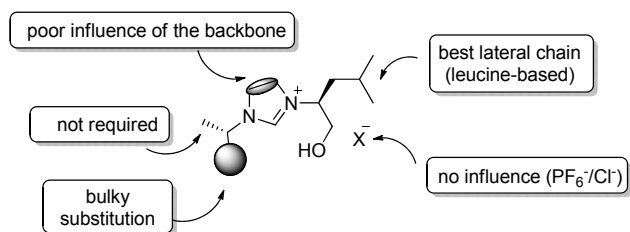
图 2 配体 **13**、**14** 与 CuBr•SMe₂ 催化不同格氏试剂与环己烯酮的加成产物

Figure 2 Addition products of different Grignard reagents and cyclohexenone catalyzed by ligands **13** or **14** and CuBr•SMe₂



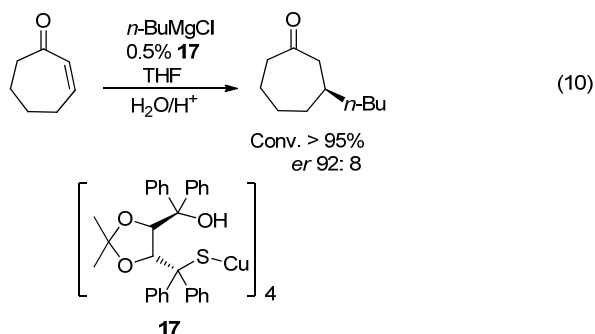
种取代的配体归纳为第二代氮杂环卡宾配体. 其研究发现, 第二代氮杂环卡宾配体的催化效果总体上要优于第

一代配体. 此外, 他们还总结出了催化剂配体结构对催化效果有无影响的关系图(Scheme 1).



图式 1 氮杂环卡宾配体结构对催化效果有无影响的关系图
Scheme 1 Summary of the required structural components of N-heterocyclic carbene ligands

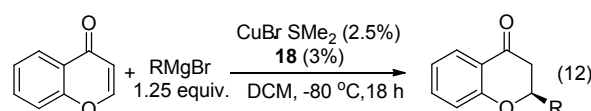
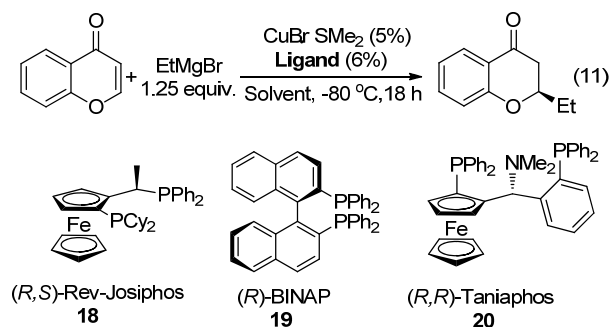
同年, Seebach 等^[29]合成了一系列的 TADDOL 衍生物巯基手性配体, 用于催化格氏试剂与 2-环庚烯-1-酮的不对称 1,4-共轭加成反应. 研究表明, 在 THF 溶液中, 仅用 0.5% 对空气稳定的四聚体铜络合物 **17** 作催化剂, 加成产物的对映体比例达到了 92 : 8, 转化率 > 95% (Eq. 10).



2013 年, Feringa 等^[30]分别利用有机双膦手性配体 **9**、**18**、**19**、**20** 催化乙基格氏试剂与苯并- γ -吡喃酮的不对称 1,4-共轭加成反应, 发现配体 **18** 的催化效果最好: 收率达到 93%, *ee* 值达到 91% (Eq. 11). 于是他们用配体 **18** 催化不同格氏试剂与苯并- γ -吡喃酮的不对称共轭加成反应(Eq. 12), 结果显示, 除十二烷基格氏试剂加成的收率较低外, 其他格氏试剂包括位阻较大格氏试剂加成的收率均较好, *ee* 值都达到 75% 以上. 他们同时还考察了不同基团取代的苯并- γ -吡喃酮与乙基格氏试剂的不对称共轭加成反应. 结果表明, 与苯并- γ -吡喃酮相比, 6-、7-位取代的苯并- γ -吡喃酮的加成收率及 *ee* 值均有所下降, 7-位吸电子基取代的苯并- γ -吡喃酮的加成收率下降较明显(图 3).

同年, Schmalz 等^[31]报道了一系列含有机膦及亚磷酸酯的 TARTROL 衍生物手性配体, 发现它们对格氏试剂与环己烯酮的不对称共轭加成反应的催化效果并不太理想, 其中催化效果较好的配体 **21**, 对应的 *ee* 值最高

只达 84%, 收率最高也仅达 61% (Eq. 13).



R	Yield/%	ee/%
Et	98	95
<i>n</i> -Pentyl	80	96
<i>n</i> -Hexyl	87	96
Dodecyl	53	86
<i>i</i> -Bu	82	98
But-3-enyl	79	85
Phenethyl	77	75
3-Pentyl	70	84
<i>c</i> -Pentyl	79	97

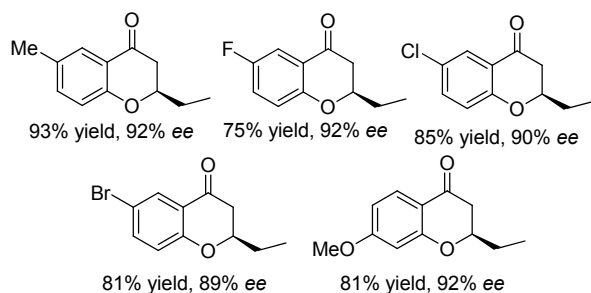
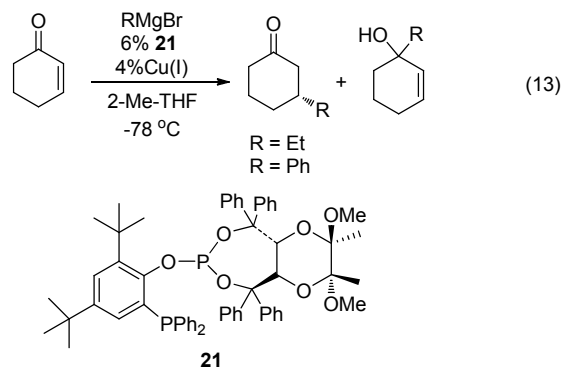


图 3 含不同取代基的苯并- γ -吡喃酮与 EtMgBr 的加成产物
Figure 3 Addition products of EtMgBr to chromones with different substitution groups



2014 年, Alexakis 等^[32]首次报道了格氏试剂与 α -取代不饱和环酮的不对称 1,4-共轭加成, 以第二代氮杂环卡宾配体 **22** 与 Cu(OTf)₂ 的络合物分别催化对 α -甲基取代 2-环戊烯酮和环己烯酮与格氏试剂的不对称 1,4-共轭

加成反应,发现每种格氏试剂加成产物的对映体选择性均高于非对映体选择性(Eq. 14). 此外,还发现位阻较大格氏试剂对 2-正戊基-2-环戊烯酮的不对称 1,4-共轭加成反应的立体选择性较高,而位阻较小格氏试剂则更适合于 2-甲基环己烯酮(图 4).

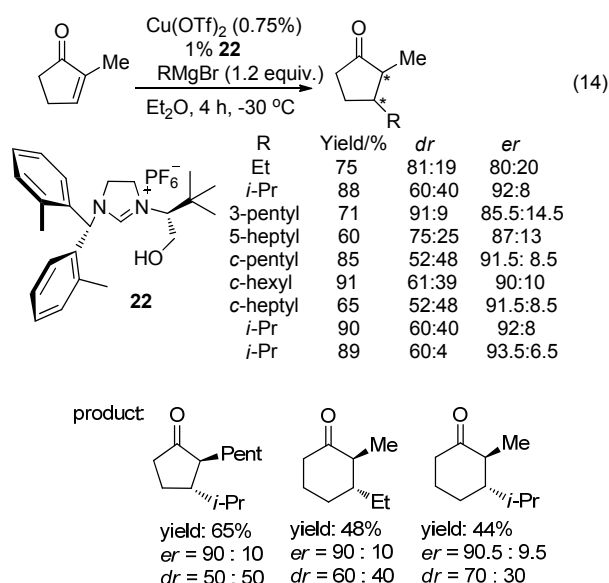
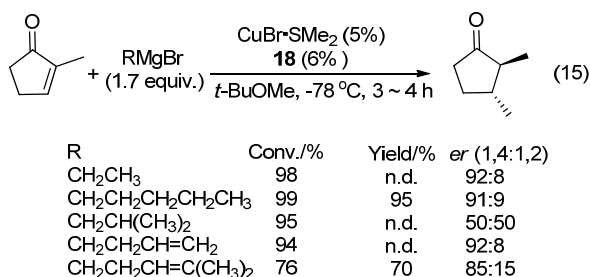


图 4 配体 22 与 Cu(OTf)₂ 的络合物催化格氏试剂与 α -取代的 α,β -不饱和环酮的加成产物

Figure 4 Addition products of Grignard reagents with α -substituted enones catalyzed by the complex of ligand 22 and Cu(OTf)₂

同年, Minnaard 和 Harutyunyan 等^[33]也报道了格氏试剂对 α -取代不饱和环酮的不对称 1,4-共轭加成反应,他们利用多种已报道的配体作为催化剂研究发现,以二茂铁为骨架结构的手性双膦配体 18 为催化剂时,催化效果较好. 从而他们利用配体 18 对该反应进行了研究,发现对直链格氏试剂的不对称 1,4-共轭加成与 Alexakis 的研究成果相当,最高的 *er* 也达到了 92:8,而对位阻较大的格氏试剂,却不理想(Eq. 15).



1.1.2 α,β -不饱和链酮的不对称 1,4-共轭加成

2004 年之前, 格氏试剂对 α,β -不饱和链酮的不对称 1,4-共轭加成鲜有报道. 2004 年, Feringa 等^[21]基于已有

的成果, 分别考察了多种二茂铁骨架的有机双膦手性配体(图 5)催化乙基格氏试剂对(反式)-3-壬烯-2-酮的不对称 1,4-共轭加成反应^[34](Eq. 16), 发现配体 8 虽有很好的区域选择性, 但 *ee* 值很低, 而配体 9 却表现出良好的催化效果, *ee* 值最高达到 90%. 于是, 他们利用配体 9 对多种格氏试剂与不同 β -取代 α,β -不饱和链酮的不对称 1,4-共轭加成反应进行催化. 研究结果表明, 位阻较小的格氏试剂与 β -直链取代 α,β -不饱和酮的不对称 1,4-共轭加成时, 配体 9 的催化效果均很好(*ee* > 90%), 而当格氏试剂的位阻较大(如异丙基、异丁基或苯基格氏试剂)时, 催化效果较差, *ee* 为 48%~84%.

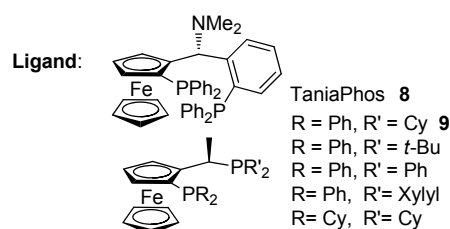
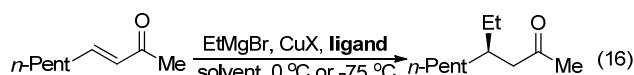


图 5 二茂铁手性双膦配体

Figure 5 Chiral ferrocenyl-based diphosphines



同年, van Koten 等^[35]报道了格氏试剂与 β -苯基取代 α,β -不饱和链酮的不对称 1,4-共轭加成, 用含巯基手性配体和铜盐的络合物(图 6)催化 MeMgI 与(反式)-4-苯基-3-丁烯-2-酮的不对称共轭加成(Eq. 17). 该反应的区域选择性高(1,4 加成: 1,2 加成 $\geq 94:1$), 但 *ee* 值中等偏低(*ee*: 50%~76%).

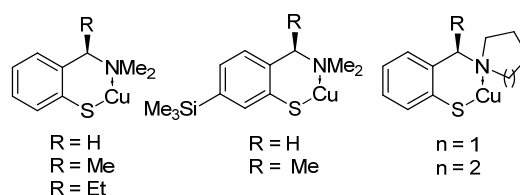
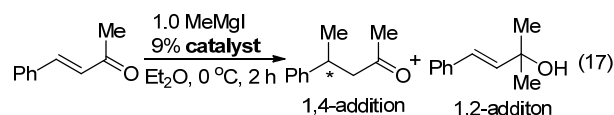
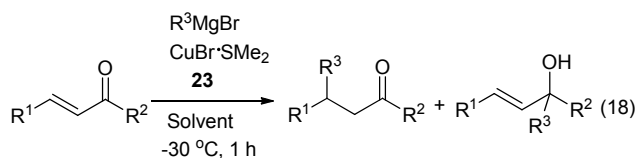


图 6 硫醇铜(I)盐配合物

Figure 6 Copper(I) thiolate

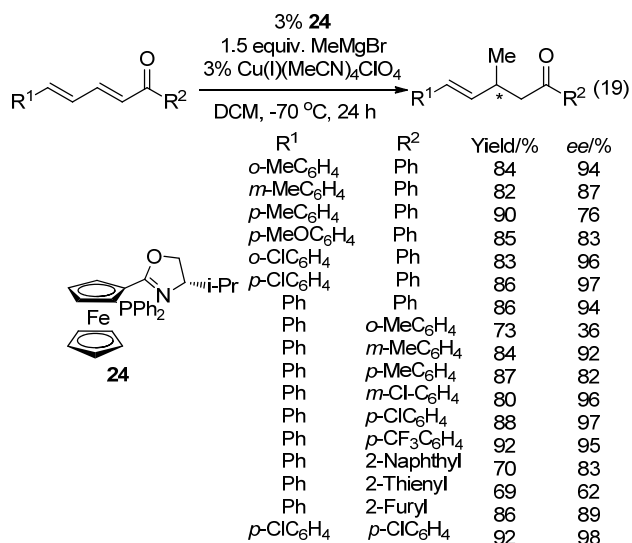


2008 年 Feringa 等^[36]报道了联苯亚磷酰胺手性配体 23 催化多种格氏试剂与多种 β -取代 α,β -不饱和链酮的不对称 1,4-共轭加成. 与配体 9 相比, 配体 23 表现出较高的区域选择性, 但 *ee* 值最高只有 80% (Eq. 18).



	R ¹	R ²	R ³	Regio./%	Yield/%	ee/%
	<i>n</i> -Pent	Me	Me	>99	81	52
	<i>n</i> -Pent	Me	Et	>99	85	60
	<i>n</i> -Pent	Me	<i>i</i> -Pr	>99	88	56
	<i>n</i> -Pent	<i>t</i> -Bu	Me	98	68	66
	Me	Et	<i>i</i> -Bu	>99	40	80
	Me	Et	Et	>99	nd	80
	Me	Et	Ph	80	72	54
	<i>i</i> -Pr	Me	Et	>99	92	68
	Ph	Me	Et	>98	80	30
	Ph	Me	<i>i</i> -Pr	>99	79	22
	Ph	Me	<i>i</i> -Bu	>99	50	60
	2-Furyl	Me	Et	>99	56	52
	2-Thienyl	Me	Et	>99	68	44

2013 年, Zhang 等^[37]利用多种以二茂铁为骨架的含噁唑啉环有机单膦化合物为催化剂配体, 对格氏试剂与 $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -不饱和链酮的不对称 1,4-共轭加成反应进行了研究. 结果表明, 配体 **24** 的催化效果较好, 尤其是不活泼的甲基格氏试剂与 $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -不饱和链酮的不对称 1,4-共轭加成的收率最高达到 92%, *ee* 值最高达到 98% (Eq. 19).



1.2 α,β -不饱和酯的不对称 1,4-共轭加成

由于 α,β -不饱和酯的反应活性低于 α,β -不饱和酮^[38], 其应用受限, 因此关于格氏试剂对 α,β -不饱和酯的不对称 1,4-共轭加成报道相对较少. 2005 年, Feringa 等^[39]在已有研究基础上^[21,36]对 α,β -不饱和酯的不对称 1,4-共轭加成率先进行了系统的研究, 将配体 **9**、**18** 与铜盐进行络合, 并结晶分离, 得到了对空气以及室温稳定的双核铜-配体络合物 **9a**、**18a** (图 7). 他们利用这两种络合物催化多种格氏试剂与 α,β -不饱和酯的不对称 1,4-共轭加

成反应(Eq. 20). 研究表明, 位阻较小格氏试剂与 γ -直链(位阻较小)取代的 α,β -不饱和酯的不对称 1,4-共轭加成时配体 **9** 表现出良好的区域选择性和立体选择性 (*ee*: 86%~95%); 而对 γ -支链取代的 α,β -不饱和酯的不对称 1,4-共轭加成, 配体 **18** 的催化效果要优于配体 **9**. 甲基格氏试剂的共轭加成, 虽给出了良好的立体选择性(*ee*: 93%), 但转化率很低, 只有 19%.

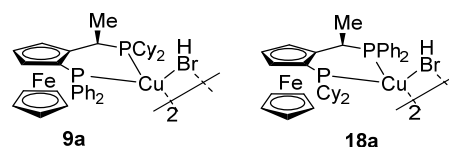
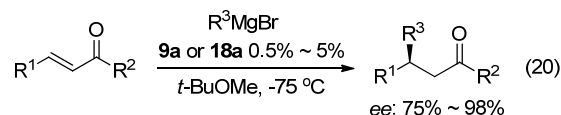


图 7 配体 **9** 和 **18** 的双核铜络合物

Figure 7 Dinuclear Cu complex of ligands **9** and **18**



2007 年, 苏州大学汪顺义等^[40]报道了联萘有机双膦手性配体 **25** 与铜盐的络合物 **25a** (图 8) (该络合物是在甲基叔丁基醚或二氯甲烷溶液中室温结晶得到的), 并给出了 **25a** 的单晶衍射数据. 研究发现, 当用配体: 铜盐 = 1 : 1 (摩尔比, 下同) 的络合物作为催化剂时, *ee* 值只有 57%; 当配体: 铜盐 = 1.5 : 1, 即配体过量时, *ee* 值达到了 93% (Eq. 21). 利用此配比, 他们考察了多种格氏试剂包括位阻较大的格氏试剂(异丙基、异丁基格氏试剂)以及含双键格氏试剂与(反式)-5-苯基-2-戊烯酸甲酯的不对称 1,4-共轭加成反应, 均得到了较高的立体选择性(*ee* ≥ 86%), 但甲基格氏试剂加成产物的收率仍很低(Eq. 22). 此外, 他们还考察了乙基格氏试剂与各种取代(包括 γ -支链取代)的 α,β -不饱和酯的不对称 1,4-共轭加成, 加成产物均获得了较高的立体选择性(Eq. 23).

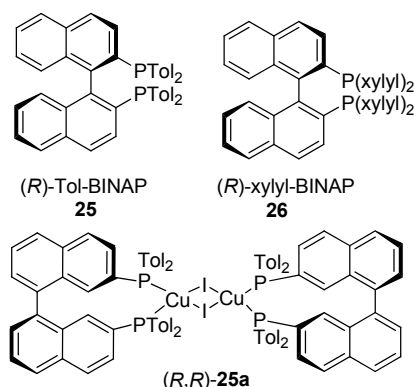
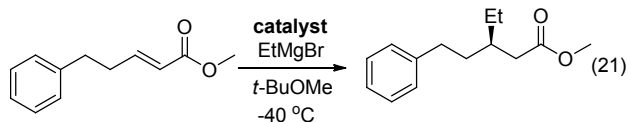
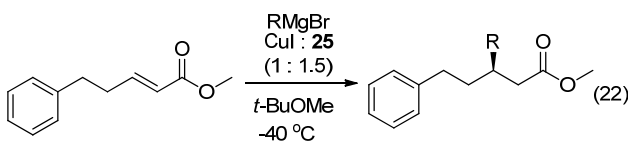


图 8 配体 **25** 的双核铜络合物

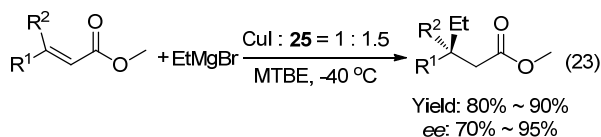
Figure 8 Dinuclear Cu complex of ligand **25**



catalyst	Yield/%	ee/%
1% CuI + 1.2% 25	85	82
0.5% 25a	85	57
1% CuI + 1.5% 25	88	93
0.5% 25a + 0.5% 25	87	93
1% CuI + 1.5% 19	85	85
1% CuI + 1.5% 26	83	48
0.5% 25a + 1.0% Ph ₃ P	85	53
0.5% 25a + 1.0% Cy ₃ P	88	83
0.5% 25a + 0.5% dppe	86	65

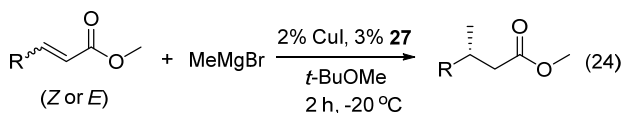


R	Yield/%	ee/%
Et	88	93
<i>n</i> -Pr	90	92
<i>i</i> -Pr	89	91
<i>n</i> -Bu	90	92
<i>n</i> -Pentyl	86	90
<i>n</i> -Heptyl	89	92
CH ₂ =CHCH ₂ CH ₂	90	94
<i>i</i> -Bu	91	86
Me	20	>98



Yield: 80% ~ 90%
ee: 70% ~ 95%

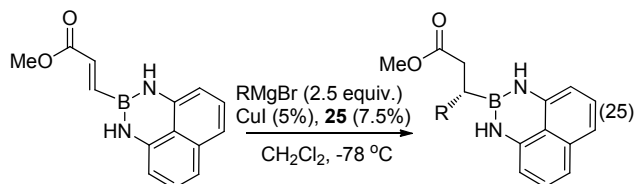
2008 年, 针对甲基格氏试剂与 α,β -不饱和酯的不对称共轭加成转化率的问题, 汪顺义等^[41]利用联萘有机双膦手性配体 **27** 与碘化亚铜络合物为催化剂, 经仔细探讨温度的影响, 发现在 $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ 反应时加成效果最佳, 收率达到了 85%, *ee* 值为 98%. 在此温度下, 甲基格氏试剂与不同底物的不对称 1,4-共轭加成的收率绝大多数达到 80% 以上, *ee* 值均达 95% 以上 (Eq. 24).



R	Configuration	Yield/%	ee/%
Et	<i>E</i>	85	96
<i>n</i> -Pr	<i>E</i>	80	96
<i>i</i> -Pr	<i>E</i>	80	>99
<i>n</i> -Bu	<i>E</i>	81	97
Phenethyl	<i>E</i>	85	98
Phenethyl	<i>Z</i>	88	98
Phenyl	<i>E</i>	83	95
Phenyl	<i>Z</i>	60	95

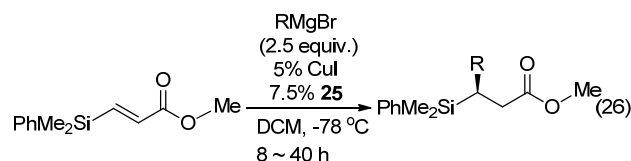
2010 年, Hall 课题组^[42]以 **25** 为催化剂配体, 考察了多种格氏试剂对 β -硼基取代的 α,β -不饱和酯的不对称 1,4-共轭加成反应. 研究表明, 在二氯甲烷溶液中,

$-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ 下, 除了甲基和苯基格氏试剂的加成收率较低外, 其他格氏试剂包括位阻较大格氏试剂及带碳碳双键格氏试剂的不对称 1,4-共轭加成收率及 *ee* 值均较高 (Eq. 25).



R	Time/%	Yield/%	ee/%
CH ₃ CH ₂	0.5	92	95
CH ₃	0.5	< 10	nd
CH ₃ (CH ₂) ₃	0.5	94	95
CH ₃ (CH ₂) ₄	0.5	81	95
CH ₂ =CH(CH ₂) ₃	0.5	88	96
CH ₂ =CH(CH ₂) ₂	0.5	87	98
Ph(CH ₂) ₃	0.5	88	98.5
(CH ₃) ₂ CH	0.5	89	91
<i>c</i> -C ₆ H ₁₁	0.5	81	91
Ph	2.0	31	89

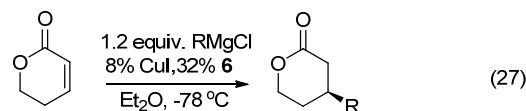
2014 年, Loh 等^[43]报道了格氏试剂对 β -硅烷基取代的 α,β -不饱和酯的不对称 1,4-共轭加成反应, 他们以联萘手性双膦配体 **25** 与 CuI 的络合物为催化剂, 取得了较好的成果, 最高 *ee* 值达到了 99% (Eq. 26).



R	Yield/%	ee/%
Et	88	97
<i>n</i> -Bu	86	97
<i>n</i> -Pentyl	84	97
<i>n</i> -Hexyl	93	96
<i>n</i> -Heptyl	85	96
Ph(CH ₂) ₃	73	99
(CH ₃) ₂ CH(CH ₂) ₂	89	98
CH ₂ =CH(CH ₂) ₂	90	93
CH ₂ =CH(CH ₂) ₃	96	97
Me	65	93

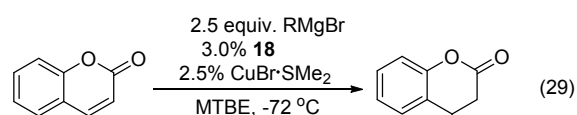
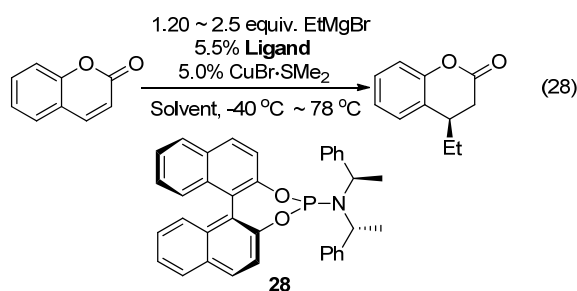
1.3 α,β -不饱和内酯的不对称 1,4-共轭加成

有关格氏试剂对 α,β -不饱和内酯的不对称 1,4-共轭加成的研究也相对较少. 1999 年, Tomioka 等^[19]以脯氨酸衍生物 **6** 作为催化剂配体, 探究了若干种格氏试剂对 5,6-二氢-2*H*-吡喃-2-酮的共轭加成. 结果表明, *ee* 值最高可达 91% (Eq. 27).

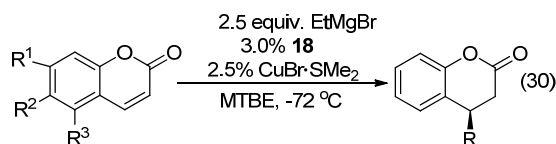


R	Yield/%	ee/%
<i>n</i> -Pr	66	76
<i>n</i> -Bu	70	91
Hexyl	70	90

2011年, Feringa等^[44]分别利用含磷手性配体 **8**、**9**、**18**、**27** 及 **28** 与铜盐的络合物催化乙基格氏试剂与香豆内酯的不对称共轭加成反应. 结果表明, 配体 **18** 的催化效果最佳: 在甲基叔丁基醚溶液中, $-72\text{ }^{\circ}\text{C}$ 下, 以 2.5 equiv. 的格氏试剂量, 加成产物的 *ee* 值达到 95%, 收率 92% (Eq. 28). 在此基础上, 他们利用配体 **18** 催化 2.5 equiv. 的不同格氏试剂与香豆内酯的不对称 1,4-共轭加成(Eq. 29). 结果显示, 位阻小的格氏试剂加成产物立体选择性高(*ee*: 93%~97%), 而异丙基格氏试剂加成产物的 *ee* 值只有 63%, 在苯基格氏试剂加成过程中只检测到微量的加成产物. 此外, 他们还探究了乙基格氏试剂对多种取代香豆内酯的不对称共轭加成反应(Eq. 30). 结果显示, 当 6、7 位分别被供电子基及卤素原子取代时, 产物的立体选择性基本保持; 当 6、7 位或 5、7 位都被供电子基取代时, 产物的立体选择性大大降低. 作者推测, 5 位取代基会增大底物的位阻, 从而影响铜催化剂与底物的结合; 而 6 位的硝基会使最初的原料分解, 从而得不到产物.



R	Yield/%	ee/%
Et	96	95
Me	-	-
<i>n</i> -Hexyl	95	99
<i>i</i> -Pr	95	63
<i>i</i> -Bu	72	93
3-Butenyl	66	93
phenethyl	73	94
4-Cl-Bu	46	98
Ph	Trace	-



R ¹	R ²	R ³	Yield/%	ee/%
H	Me	H	92	94
Me	H	H	93	97
H	Cl	H	80	95
H	Br	H	86	96
MeO	MeO	H	55	64
MeO	H	MeO	66	48
H	NO ₂	H	Trace	-

2013年, 该小组^[45]继续考察了含磷手性配体 **9**、**18**、**20**、**27** 对乙基格氏试剂与 α -吡喃酮的不对称 1,4-共轭加成反应的催化效果, 结果显示配体 **18** 的催化性能同样优于其它的含磷手性配体, 对映体比例达到 95:5. 配体 **18** 对多种格氏试剂与 α -吡喃酮的不对称 1,4-共轭加成反应(Eq. 31)的催化实验表明, 位阻较大的格氏试剂及端烯基格氏试剂均有较高的立体选择性. 此外, 在配体 **18** 的催化下, 多种格氏试剂与 5,6-二氢-2H-吡喃-2-酮的不对称 1,4-共轭加成反应结果表明, 除甲基格氏试剂外, 其他格氏试剂包括位阻较大格氏试剂及带碳碳双键格氏试剂的加成均取得了较高的收率和立体选择性(图 9).

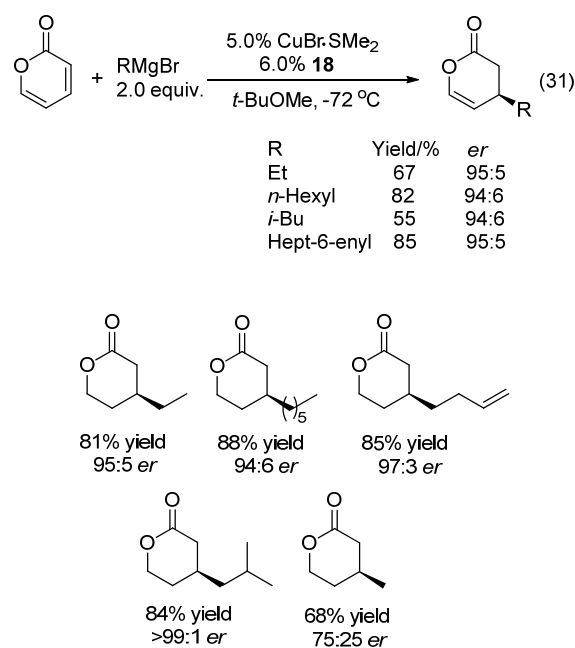
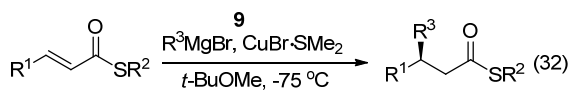


图 9 不同格氏试剂与 α -吡喃酮的加成产物

Figure 9 Addition products of different Grignard reagents and pyranones

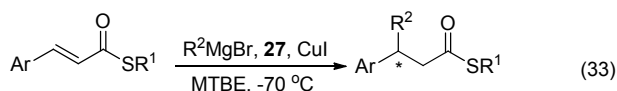
1.4 α,β -不饱和硫酯的不对称 1,4-共轭加成

有关格氏试剂对 α,β -不饱和硫酯的不对称共轭加成的报道不多. 2004年, Feringa等^[46]在探索配体 **8**、**9** 催化格氏试剂与 α,β -不饱和酯的不对称 1,4-共轭加成时, 发现甲基格氏试剂的转化率低, 于是推测这是因为甲基格氏试剂不够活泼引起的, 并利用反应活性更高的硫酯与甲基格氏试剂在配体 **9** 与铜络合催化下进行不对称 1,4-共轭加成, 取得了令人满意的效果, 各种 α,β -不饱和硫酯的收率均高于 88%, *ee* 值都高于 92% (Eq. 32). 此外, 位阻较大的格氏试剂(如异丙基、异丁基格氏试剂)对不饱和硫酯的共轭加成的产物收率均很高, 但立体选择性很低(*ee*: 15%~25%).

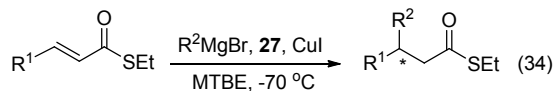


R ¹	R ²	R ³	Yield/%	ee/%
<i>n</i> -Pent	Et	Me	90	96
<i>n</i> -Pent	Me	Me	93	96
<i>n</i> -Bu	Et	Me	93	95
<i>n</i> -Pr	Et	Me	92	96
BnO(CH ₂) ₃	Et	Me	94	95
Ph	Et	Me	88	95
Et	Et	Me	92	92
<i>n</i> -Pent	Et	<i>i</i> -Pr	93	25
<i>n</i> -Pent	Et	<i>i</i> -Bu	80	15

2007 年, Feringa 小组^[47]基于已有的研究成果和受到汪顺义等人的启发^[41], 分别用配体 **9** 和 **27** 与 CuI 的络合物催化格式试剂与不饱和硫酯的不对称 1,4-共轭加成反应, 发现配体 **27** 要优于配体 **9**. 于是, 他们用配体 **27** 与铜盐的络合物催化了一系列 β -取代的 α,β -不饱和硫酯与格氏试剂的不对称共轭加成反应, 发现配体 **27** 对 β -苯基及对位吸电子基苯基(*p*-ClC₆H₄)取代的 α,β -不饱和硫酯的不对称共轭加成催化效果均很好, 而对 β -对位推电子基苯基(*p*-MeC₆H₄ 或 *p*-MeOC₆H₄)取代的 α,β -不饱和硫酯的催化效果不尽人意, *ee* 值得转化率很低 (Eq. 33). 此外, 与配体 **9** 相比, 配体 **27** 所催化的位阻较大的格氏试剂(异丙基、异丁基格氏试剂)与 α,β -不饱和硫酯的不对称共轭加成的 *ee* 值均有所提高 (Eq. 34).



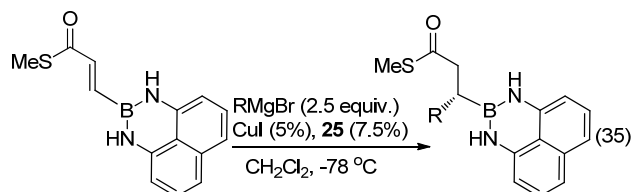
Ar	R ¹	R ²	Conv./%	ee/%
Ph	Me	Me	>99	88
Ph	Me	Et	>99	93
Ph	Me	<i>i</i> -Bu	74	70
<i>p</i> -ClC ₆ H ₄	Et	Me	>99	93
<i>p</i> -MeC ₆ H ₄	Et	Me	39	34
<i>p</i> -MeOC ₆ H ₄	Et	Me	22	15



R ¹	R ²	Yield/%	ee/%
Me	Et	53	80
Me	<i>i</i> -Pr	70	66
Me	<i>n</i> -Bu	94	74
Me	<i>i</i> -Bu	88	82
Me	Ph	85	0
<i>i</i> -Pr	Me	82	99
<i>n</i> -Pent	Me	90	93
<i>n</i> -Pent	<i>i</i> -Pr	89	65
<i>n</i> -Pent	<i>i</i> -Bu	95	94
CH ₂ OTBDPS	Me	95	83

2010 年 Hall 等^[42]也利用配体 **25** 与铜盐的络合物作为催化剂, 考察了多种格氏试剂对 β -硼基取代 α,β -不饱和硫酯的不对称 1,4-共轭加成反应, 结果表明, 甲基、

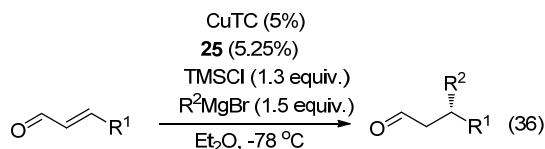
苯基及对位取代苯基格氏试剂加成都取得了较高的 *ee* 值, 而邻位取代苯基及异丙烯基格氏试剂加成的 *ee* 值为 0 (Eq. 35).



R	Time/h	Yield/%	ee/%
CH ₃	0.5	82	98
Ph	0.5	80	91
<i>p</i> -MeC ₆ H ₄	1.0	62	82
<i>o</i> -MeC ₆ H ₄	12.0	46	0
<i>p</i> -FC ₆ H ₄	12.0	80	95
<i>p</i> -ClC ₆ H ₄	12.0	65	91
<i>p</i> -CF ₃ C ₆ H ₄	12.0	50	92.5
CH ₂ =C(Me)	0.5	54	0

1.5 α,β -不饱和醛、不饱和酮的不对称 1,4-共轭加成

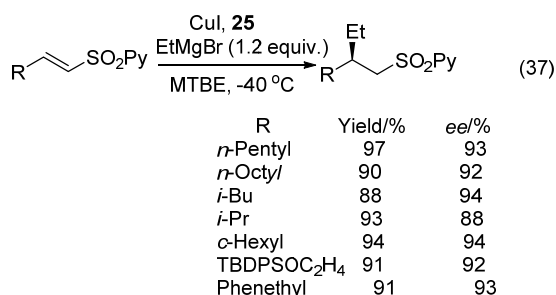
众所周知, α,β -不饱和醛的活性高于 α,β -不饱和酮、酯, 有机金属试剂易进攻 α,β -不饱和醛的羰基生成 1,2-加成产物, 其区域选择性很难控制. 2010 年, Alexakis 等^[48]首次报道了格氏试剂对 α,β -不饱和醛的不对称 1,4-共轭加成, 以多种已报道的配体-铜络合物作为催化剂, 结果发现配体 **25** 的催化效果最佳, 并且发现在加入 TMSCl 之后 1,4 加成产物的区域选择性有所提高, 且 β -乙基取代的 α,β -不饱和醛 1,4-加成产物的区域选择性和立体选择性(除苯乙基格氏试剂)都比 β -甲基取代的高 (Eq. 36).



R ¹	R ²	1,4:1,2	ee/%
Et	<i>n</i> -C ₇ H ₁₅	85:15	90
Et	<i>n</i> -Bu	60:40	90
Et	Phenethyl	77:23	83
Et	<i>i</i> -Bu	71:29	90
Et	<i>i</i> -Pr	36:64	74
Et	<i>c</i> -Hexyl	63:37	80
Et	Ph	20:80	53
Me	<i>n</i> -C ₇ H ₁₅	65:35	81
Me	<i>n</i> -Bu	40:60	86
Me	Phenethyl	48:52	88
Me	<i>i</i> -Pr	43:57	84
Me	<i>c</i> -Hexyl	63:37	80
Me	Ph	10:90	nd

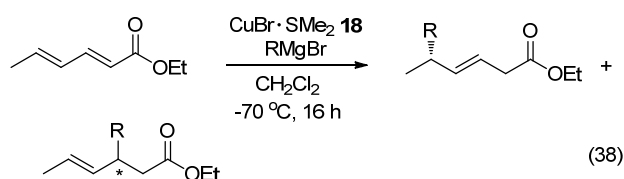
β -位具有手性中心的硼是有机合成中的一种重要中间体, 可用来制备醛、酮、炔烃、烯烃、烷烃、卤代烷等化合物^[49]. 诸多有机金属试剂对 α,β -不饱和硼的不对称加成可用来合成这类硼^[50,51], 但很少采用格氏试剂. 到目前为止, 唯有 Feringa 等^[52]于 2008 年报道了格氏试剂对 α,β -不饱和硼的不对称 1,4-共轭加成. 研究结果表明, 配体 **25** 对格氏试剂与 β -(2-吡啶基)取代不饱和

砜的不对称共轭加成反应有良好的催化效果, 收率为 88%~97%, *ee*: 88%~94% (Eq. 37).

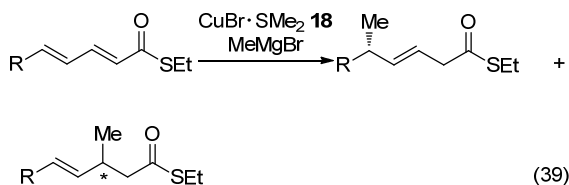


2 铜催化格氏试剂不对称 1,6-共轭加成反应

2008 年, Feringa 等^[53]首次报道了格氏试剂不对称 1,6-共轭加成反应, 他们分别考察了配体 **8**、**9**、**18** 与 CuBr·SMe₂ 的络合物为催化剂催化乙基格氏试剂与 2,4-二己烯酸乙酯的不对称 1,6 共轭加成反应, 发现配体 **18** 的催化效果最佳, *ee* 值最高达到了 97% (Eq. 38). 2010 年 Feringa 等^[54]又报道了格氏试剂与多种 $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -不饱和硫酯的不对称 1,6-共轭加成反应, 考察了配体 **9** 和 **18** 的催化效果, 发现配体 **9** 的催化效果较优, *ee* 值最高达到了 89% (Eq. 39).



R	Yield/%	1,6-addition:1,4-addition	<i>ee</i> /%
Et	84	98:2	95
Bu	85	99:1	97
But-3-enyl	57	97:3	92
<i>i</i> -Pr	54	99:1	72
<i>i</i> -Bu	<5	-	-
Ph	<5	-	-

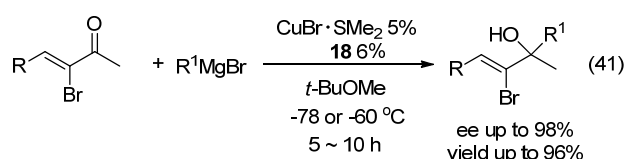
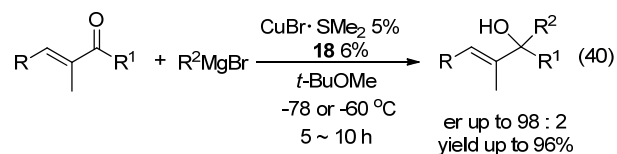


R	Yield/%	1,6-addition:1,4-addition	<i>ee</i> /%
<i>n</i> -Bu	83	99:1	89
<i>i</i> -Bu	84	95:5	82
CH ₂ Bn	78	99:1	82
(CH ₂) ₃ OBn	86	87:13	86

3 铜催化格氏试剂不对称 1,2-共轭加成反应

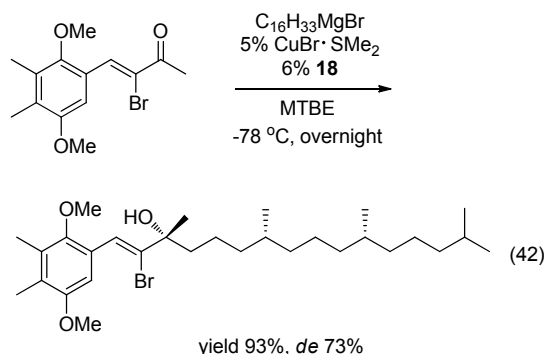
2012 年, Minnaard 和 Harutyunyan 等^[55]首次报道了

铜催化格氏试剂不对称 1,2-加成反应, 他们以 α 烷基取代的 α,β -不饱和链酮为受体, 考察了多种已报道配体的催化效果, 发现配体 **18** 催化效果较优, 其中乙基格氏试剂、异丙基格氏试剂等的不对称 1,2-加成对映体比例达到了 98:2 (Eq. 40). 同年, 他们又用配体 **18** 为催化剂, 报道了格氏试剂与 α 溴取代的 α,β -不饱和链酮的不对称 1,2-加成反应, 取得了较好的成果^[56](Eq. 41), *ee* 值最高达到了 98%.



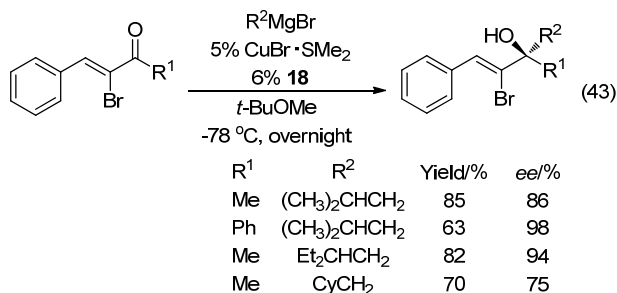
2013 年, 该课题组^[57]在格氏试剂不对称 1,2-加成反应的研究中发现 CuBr 与配体 **18** 络合物在 DCM 或 MTBE 溶液中的溶解度与它们的 *ee* 值存在密切的关系, 即络合物分别为外消旋体和对映体时, 溶解度相差甚大. 配体 **8**、**9**、**19** 等手性双膦配体的相关特性进一步证实了这一点. 由此可认为, 可利用络合物溶解度的差异, 轻松地通过过滤的方法从溶液中分离出它们的外消旋体和对映体, 这为简化放大工艺提供了依据.

2014 年, 该课题组^[58]利用已有的研究成果对 (*R,R,R*)- δ -Tocopherol 进行了全合成, 其中涉及的铜催化格氏试剂不对称 1,2-加成反应收率达到了 93%, *de* 值达到了 73% (Eq. 42). 同年, 该课题组^[59]又考察了多种格氏试剂与 α,β -不饱和链酮的不对称 1,2-加成反应, *ee* 值最高达到了 98% (Eq. 43).

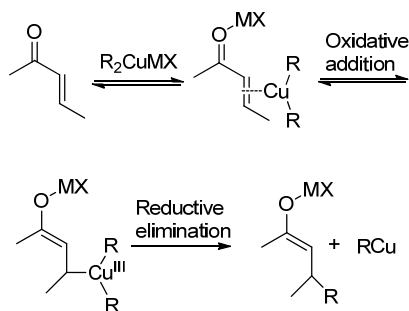


4 铜催化格氏试剂不对称 1,4-共轭加成的机理

有些研究者认为, 铜催化格氏试剂不对称 1,4-共轭加成的机理与无催化剂时有机铜试剂的 Michael 加成机



理相似^[60,61] (Scheme 2). 首先有机铜试剂与底物的碳碳双键(π 键)络合, 形成 π 化合物, 然后经过氧化加成, 形成三价有机铜中间体, 最后还原消除为烯醇盐和烷基铜。 π 化合物在低温下用核磁数据可得到证实^[62], 三价铜中间体的存在却没有直接证据, 但得到了量子化学计算的验证^[63]. Snyder^[64]和 Krause 等^[65]的研究表明, 有机铜试剂 Michael 加成的限速步骤是三价铜离子的还原消除反应, 然而 Gennari 等^[66]用席夫碱作配体研究表明, 加成氧化是加成过程的限速步骤。



图式 2 有机铜试剂 Michael 加成的机理

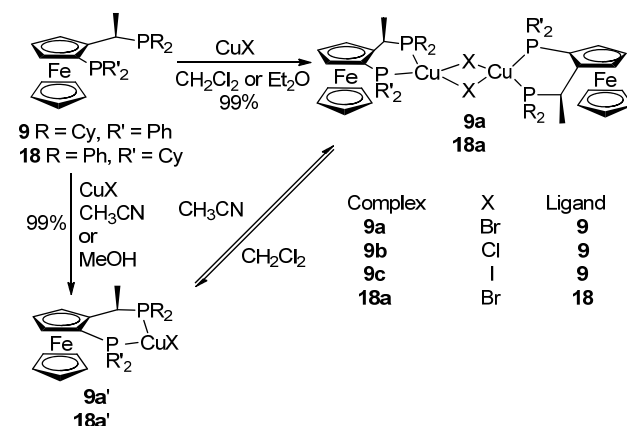
Scheme 2 Mechanistic pathway for the Michael reaction of organocuprates

目前有关铜催化格氏试剂不对称 1,4-共轭加成的机理报道较少, 只有 Feringa 课题组和汪顺义等分别对该机理做了初步探索, 分别提出了催化体系中的活性中间体。

4.1 Feringa 课题组对铜催化格氏试剂不对称 1,4-共轭加成机理的研究

Feringa 等^[67]于 2006 年利用光谱学原理、结构分析、以及动力学理论和具体实验相结合的方法对铜-配体络合物的结构、氧化还原电势、产物立体选择性的影响因素, 以及关键中间体的确定做了较详细的阐述。在铜-配体的结构研究中, 他们发现配体 **9** 和 **18** 与铜盐形成的络合物在乙腈或甲醇中以单核手性催化剂 **9a'** 和 **18a'** 的形式存在, 而在二氯甲烷或者乙醚中则以双核催化剂 **9a** 和 **18a** 的形式存在。此外, 单核催化剂不溶于乙醚和甲基叔丁基醚, 但可以溶于卤代烃溶剂如二氯甲烷或氯

仿, 并且能够转化成双核催化剂; 反之, 双核催化剂能够在乙腈中溶解并且转化为单核催化剂(Scheme 3)。



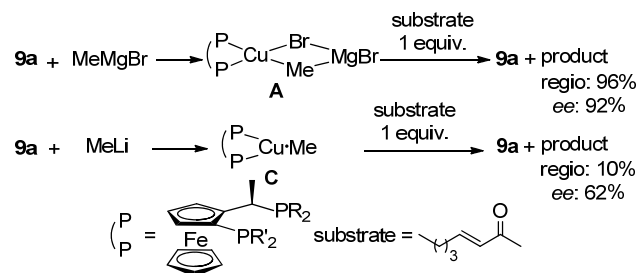
图式 3 铜(I)手性双膦配体络合物的形成过程

Scheme 3 Formation of the copper(I) diphosphine complexes

铜-配体氧化还原电势的研究表明, 铜-配体的氧化还原电势随着配体的不同而不同, 铜-配体络合物的电子因素在一定程度上决定了催化剂对底物的专一性。Feringa 等根据电化学分析指出, **18a** 比 **9a** 更容易被氧化, 所以 **18a** 更易与不活泼的底物结合发生催化过程。他们还认为, 反应活性的不同与底物和催化剂的能量匹配上密切相关。

在立体选择性研究中, 他们发现溶剂的选择至关重要。研究表明, THF 为溶剂时, 溶液中产生大量的二烷基镁, 使得反应的转化率以及立体选择性都大大降低。此外, 不同卤素的格氏试剂与不同卤素的铜盐之间的组合也影响着产物的立体选择性, 但对转化率几乎没有影响。

该研究小组运用氢谱和磷谱在催化体系中发现了三个新中间体——化合物 **A**、**B**、**C**, 并确证了 **A** 和 **C** 的结构(Scheme 4), 但无法确定 **B** 的结构, 但这并不影响后续的研究。研究表明, 中间体 **A** 催化活性高, 而中间体 **C** 的催化活性低。溶剂和卤素对生成的中间体种类有

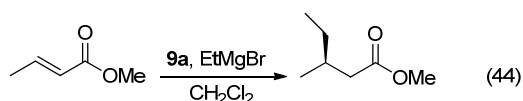


图式 4 中间体 **A**、**C** 催化的不同结果

Scheme 4 Difference results from the catalysis of complexes **A** or **C**

影响: 在二氯甲烷、乙醚、甲苯溶剂中形成的是中间体 **A**, 而在 THF 溶剂中形成的是中间体 **C**, 所以在二氯甲烷等溶剂中, 得到较高的区域选择性和立体选择性, 而在 THF 溶剂中两者都较低. 他们还对底物的构型对产物立体构型的影响进行分析, 结果显示, 无论底物是顺式或反式, 在同种催化剂作用下均得到相同立体构型的产物. 由此推测, 底物受到中间体 **A** 的影响能够迅速的转换到它的优势构型, 最后得到相同立体构型的产物.

在动力学研究中, Feringa 等用活性相对较弱的反式-2-丁烯酸甲酯作为模型底物(Eq. 44). 研究表明底物的浓度和格氏试剂的浓度为限速步骤的主要因素, 但提高底物浓度会导致副反应. 因此, 提高反应速率的主要方法为提高格氏试剂的浓度.



最后, 该研究小组提出如下的反应历程(Scheme 5): 首先, 铜-手性配体催化剂与格氏试剂结合, 发生金属烷基转移反应得到活性中间体 **A**; 接着, 中间体 **A** 与底物的 π 键进行可逆的络合形成 π -络合物; 然后, π -络合物进行分子内重排形成 σ -络合物; 最后, σ -络合物与格氏试剂发生还原消除得到烯醇盐化合物以及中间体 **A**. 在整个催化过程中, 中间体 **A** 的存在极其关键, 使得反应向催化方向进行, 否则将发生非催化反应过程而失去立体选择性. π -络合物与 σ -络合物存在极速平衡关系. σ -络合物中的 Cu(III) 与底物的 β 碳形成 σ 键, 在催化过程中被认为是非非常不稳定的^[68], 但是 Feringa 等认为手性配体中的软供电体(双磷)能够增加它的热力学稳定性, 它的动力学不稳定性主要取决于 σ -络合物的空间几何结构. σ -络合物的动力学不稳定性促进了 C—C 键的形

成, 其空间几何结构决定了产物的区域选择性和立体选择性.

4.2 汪顺义等对铜催化格氏试剂不对称 1,4-共轭加成机理的研究

由于受到 Feringa 课题组的启发^[67], 汪顺义等^[69]也对铜催化格氏试剂不对称 1,4-共轭加成的催化过程关键中间体进行了研究. 他们认为在所研究的催化体系里^[40,41], 配体: 铜盐=1:1 时, *ee* 值只有 57%, 而当配体过量时, *ee* 值达到了 93%. 放大实验研究(Eq. 45)表明, 当配体: 铜盐=1:1 时, 产物的 *ee* 值与配体的 *ee* 值呈一定的正线性相关. 他们据此推测, 体系中很可能有单核铜中间体 **D** (图 10) 的形成, 它的结构类似于 Feringa 给出的活性中间体 **A**; 而当配体: 铜盐=1:1.5 时, 此线性相关消失, 但 *ee* 值最高达到了 93%, 因此他们认为手性配体过量是产物具有高立体选择性的重要保证.

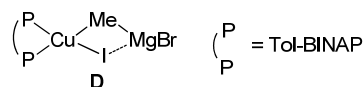
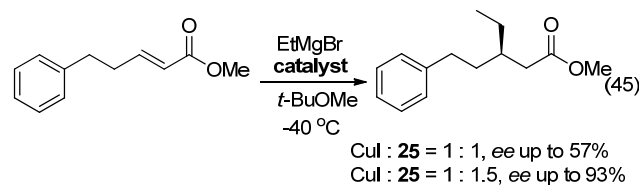
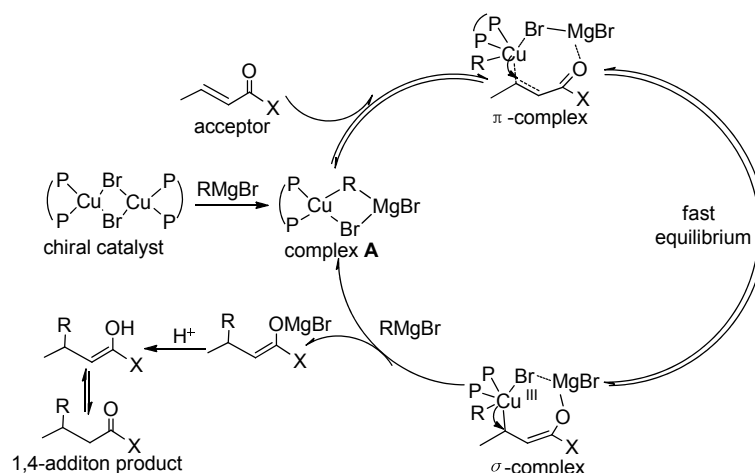


图 10 中间体 **D**
Figure 10 Complex **D**

为解释此非线性关系, 他们设计了三组铜络合物与手性配体混合物催化乙基格氏试剂的不对称共轭加成反应(Eq. 37): **25b**: 配体 **25**=1:0.5; **25a**: 配体 **25**=1:0.5; **25a**: 配体 **27**=1:0.5. 研究发现络合物 **25a** 催



图式 5 铜催化格氏试剂不对称 1,4-共轭加成机理

Scheme 5 Mechanism of the copper-catalyzed asymmetric 1,4-conjugate addition of Grignard reagents

化时的反应速率要比 **25b** 快. 由此推测, **25a** 和 **25b**(图 11)很可能就是催化过程的催化前体.

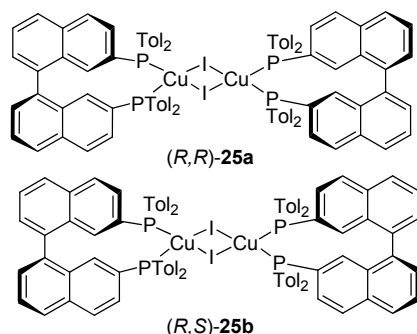
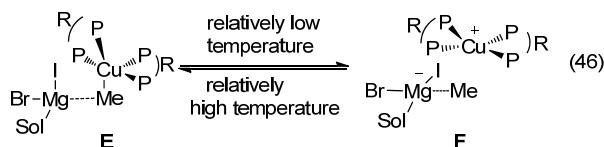


图 11 (R,R)型与(R,S)型的双核铜-配体络合物
Figure 11 Homo and hetero-dinuclear Cu complex

通过放大实验与核磁图谱分析,他们发现了 **E** 和 **F** 两个中间体(Eq. 46),认为这两个中间体就是能够高效催化格氏试剂不对称共轭加成的活性中间体,从而排除了上述中间体 **D** 为活性中间体的可能.核磁谱图表明,**E** 和 **F** 存在某种平衡关系,在不同的温度下他们的比例不同:温度越高,**E** 的比例越大;温度越低,**F** 的比例越大.

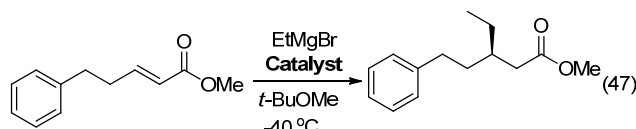


此外,他们还研究了不同配体过量对加成结果的影响(Eq. 47). 研究表明,铜盐与有机双膦手性配体形成 1:1 的络合物为催化前体时,加入匹配的有机双膦手性配体会提高加成产物的立体选择性,而加入不匹配的有机双膦手性配体会导致 *ee* 值的下降;当铜盐与非手性有机膦配体形成络合物为催化前体时,加入手性有机膦配体能够诱导加成产物立体选择性的产生.

可见,针对铜催化格氏试剂不对称 1,4-共轭加成反应,Feringa 和汪顺义课题组等分别阐述了各自催化体系中的活性中间体,为该催化过程的机理研究迈出了关键的一步.他们的研究成果在一定程度上为铜催化格氏试剂不对称 1,4-共轭加成反应提供了重要的理论指导.铜催化格氏试剂不对称 1,4-共轭加成会因底物、配体、铜盐,甚至温度的不同而产生不同的过程中间体,使得该反应的机理趋于复杂化.该反应机理有待于进一步的探索.

5 总结与展望

经化学工作者近三十年对铜催化格氏试剂 1,4-不对



Catalyst	Yield/%	ee/%
0.5% 25a	85	57
0.5% 25a + 1.0% Ph ₃ P	85	53
0.5% 25a + 1.0% Cy ₃ P	88	83
0.5% 25a + 0.5% 9	85	76
0.5% 25a + 0.5% 29	86	65
0.5% 25a + 0.5% 30	80	89
0.5% 25a + 0.5% 27	79	53
1.0% CuI + 1.0% 9	83	46
1.0% CuI + 1.0% 9 + 0.5% 25	85	91
1.0% 31 + 0.5% 25	78	73
1.0% 31 + 1.0% 25	81	90

称共轭加成反应的不断探索,该反应已经取得了很大的进展,涉及 α,β -不饱和酮、不饱和酯、不饱和内酯、不饱和硫酯、不饱和醛和不饱和酮等多种底物;采用含磷手性配体、氮杂环卡宾配体、含巯基手性配体等多种手性配体.在此基础上,对 1,6-及 1,2-不对称共轭加成反应的研究和应用也取得了一定的进展.手性配体是这类反应具有良好收率和高立体选择的重要保证.现已发现的配体中只有较少的配体对底物和格氏试剂具有一定的普适性,开发新型更具选择性与普适性且对空气稳定的手性配体是这类反应的研究热点之一.铜催化格氏试剂 1,4-不对称共轭加成反应的活性中间体形式由于受到多种因素的影响而复杂化,进一步探索该反应的机理,阐明影响加成产物立体选择性和收率的因素,为设计新型配体或催化剂提供理论依据.这些研究必将为工业化合成相关天然产物及手性药物中间体提供了重要的参考价值.

References

- [1] Tomioka, K.; Nagaoka, Y. In *Comprehensive Asymmetric Catalysis*, Vol. 3, Eds.: Jacobsen, E. N.; Pfaltz, A.; Yamamoto, H., Springer-Verlag, New York, **1999**, pp. 1105~1120.
- [2] Alexakis, A.; Benhaim, C. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 2002, 3221.
- [3] Barnes, D. M. *Asymmetric Catalysis on Industrial Scale: Challenges, Approaches and Solutions*, Vol. 2, Eds.: Blaser, H. U.; Federsel, H. J., Wiley-VCH, Weinheim, **2010**, pp. 439~454.
- [4] Jerphagnon, T.; Pizzuti, M. G.; Minnaard, A. J.; Feringa, B. L. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, 38, 1039.
- [5] Alexakis, A.; Backvall, J. E.; Krause, N.; Pamies, O.; Dieguez, M. *Chem. Rev.* **2008**, 108, 2796.
- [6] Thaler, T.; Knochel, P. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, 48, 645.
- [7] Kitamura, M.; Miki, T.; Nakano, K.; Noyori, R. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2000**, 73, 999.
- [8] Krause, N.; Hoffmann-Roder, A. *Synthesis* **2001**, 171.
- [9] Lopez, F.; Minnaard, A. J.; Feringa, B. L. *Acc. Chem. Res.* **2007**, 40, 179.
- [10] Harutyunyan, S. R.; den Hartog, T.; Geurts, K.; Minnaard, A. J.;

- Feringa, B. L. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 2824.
- [11] Wang, S. Y.; Loh, T. P. *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 8694.
- [12] Wang, S. Y.; Ji, S. J. *Chin. J. Org. Chem.* **2008**, *28*, 181 (in Chinese).
(汪顺义, 纪顺进, 有机化学, **2008**, *28*, 181.)
- [13] Villacorta, G. M.; Rao, C. P.; Lippard, S. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 3175.
- [14] Ahn, K. H.; Klassen, R. B.; Lippard, S. J. *Organometallics* **1990**, *9*, 3178.
- [15] Speacha, M. Rihs, G. *Helv. Chim. Acta*, **1993**, *76*, 1219.
- [16] Zhou, Q.; Pfaltz, A. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 4467.
- [17] Seebach, D.; Jaeschke, G.; Pichota, A.; Audergon, L. *Helv. Chim. Acta* **1997**, *80*, 2515.
- [18] Stangeland, E. L.; Sannakia, T. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 16503.
- [19] Kanai, M.; Nakagawa, Y.; Tomioka, K. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 3831.
- [20] Braga, A. L.; Silva, S. J. N.; Lüdtkke, D. S.; Drekenner, R. L.; Silveira, C. C.; Rocha, J. B. T.; Wessjohann, L. A. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 7329.
- [21] Feringa, B. L.; Badorrey, R.; Pena, D.; Harutyunyan, S. R.; Minnaard, A. J. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **2004**, *101*, 5834.
- [22] Martin, D.; Kehrli, S.; d'Augustin, M.; Clavier, H.; Mauduit, M.; Alexakis, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 8416.
- [23] Palais, L.; Alexakis, A. *Tetrahedron: Asymmetry* **2009**, *20*, 2866.
- [24] Matsumoto, Y.; Yamada, K.; Tomioka, K. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 4578.
- [25] Robert, T.; Velder, J.; Schmalz, H. G. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 7718.
- [26] Kehrli, S.; Martin, D.; Rix, D.; Mauduit, M.; Alexakis, A. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 9890.
- [27] Tissot, M.; Perez Hernandez, A.; Muller, D.; Mauduit, M.; Alexakis, A. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 1524.
- [28] Germain, N.; Magrez, M.; Kehrli, S.; Mauduit, M.; Alexakis, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 5301.
- [29] Seebach, D.; Beck, A. K.; Gramlich, V.; Pichota, A. *Helv. Chim. Acta* **2012**, *95*, 1239.
- [30] Vila, C.; Hornillos, V.; Fananas-Mastral, M.; Feringa, B. L. *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 5933.
- [31] Dindaroglu, M.; Akyol, S.; Simsir, H.; Neudorff, J. M.; Burke, A.; Schmalz, H. G. *Tetrahedron: Asymmetry* **2013**, *24*, 657.
- [32] Germain, N.; Guenee, L.; Mauduit, M.; Alexakis, A. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 118.
- [33] Calvo, B. C.; Madduri, A. V. R.; Harutyunyan, S. R.; Minnaard, A. J. *Adv. Synth. Catal.* **2014**, *356*, 2061.
- [34] Lopez, F.; Harutyunyan, S. R.; Minnaard, A. J.; Feringa, B. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 12784.
- [35] Arink, A. M.; Braam, T. W.; Keeris, R.; Jastrzebski, J. T.; Benhaim, C.; Rosset, S.; Alexakis, A.; van Koten, G. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1959.
- [36] Macia, B.; Fernández-Ibáñez, M. Á.; Mršić, N.; Minnaard, A. J.; Feringa, B. L. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 1977.
- [37] Ma, Z.; Xie, F.; Yu, H.; Zhang, Y.; Wu, X.; Zhang, W. *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 5292.
- [38] S. Matsunaga, T. Kinoshita, S. Okuda, S. Harada, M. Shibasaki, J. *Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 7559.
- [39] Lopez, F.; Harutyunyan, S. R.; Meetsma, A.; Minnaard, A. J.; Feringa, B. L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 2752.
- [40] Wang, S. Y.; Ji, S. J.; Loh, T. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 276.
- [41] Wang, S. Y.; Tze-Keong, L.; Ji, S. J.; Loh, T. P. *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 673.
- [42] Lee, J. C.; Hall, D. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 5544.
- [43] Zhao, K.; Loh, T. P. *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 1676.
- [44] Teichert, J. F.; Feringa, B. L. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 2679.
- [45] Mao, B.; Fananas-Mastral, M.; Feringa, B. L. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 286.
- [46] Des Mazery, R.; Pullez, M.; Lopez, F.; Harutyunyan, S. R.; Minnaard, A. J.; Feringa, B. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 9966.
- [47] Ruiz, B. M.; Geurts, K.; Fernandez-Ibanez, M. A.; ter Horst, B.; Minnaard, A. J.; Feringa, B. L. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 5123.
- [48] Palais, L.; Babel, L.; Quintard, A.; Belot, S.; Alexakis, A. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1988.
- [49] Prilezhaeva, E. N. *Russ. Chem. Rev.* **2000**, *69*, 367.
- [50] Llamas, T.; Arrayas, R. G.; Carretero, J. C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 3329.
- [51] Desrosiers, J.-N.; Charette, A. B. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 5955.
- [52] Bos, P. H.; Minnaard, A. J.; Feringa, B. L. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4219.
- [53] Hartog, T.; Harutyunyan, S. R.; Font, D.; Minnaard, A. J.; Feringa, B. L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 398.
- [54] Hartog, T.; Dijken, D. J.; Minnaard, A. J.; Feringa, B. L. *Tetrahedron: Asymmetry* **2010**, *21*, 1574.
- [55] Madduri, A. V. R.; Minnaard, A. J.; Harutyunyan, S. R. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 1478.
- [56] Madduri, A. V. R.; Minnaard, A. J.; Harutyunyan, S. R. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 2878.
- [57] Caprioli, F.; Madduri, A. V. R.; Minnaard, A. J.; Harutyunyan, S. R. *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 5450.
- [58] Wu, Z. T.; Harutyunyan, S. R.; Minnaard, A. J. *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 14250.
- [59] Wu, Z. T.; Madduri, A. V. R.; Harutyunyan, S. R.; Minnaard, A. J. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, *2014*, 575.
- [60] Woodward, S. *Chem. Soc. Rev.* **2000**, *29*, 393.
- [61] Murphy, M. D.; Ogle, G.; Bertz, S. H. *Chem. Commun.* **2005**, 854.
- [62] Bertz, S. H.; Carlin, M. K.; Deadwyler, D. A.; Murphy, M.; Ogle, C. A.; Seagle, P. H. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 13650.
- [63] Yamanaka, M.; Nakamura, E. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 4697.
- [64] Frantz, D. E.; Singleton, D. A.; Snyder, J. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 3383.
- [65] Mori, S.; Uerdingen, M.; Krause, N.; Morokuma, K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 4715.
- [66] Gallo, E.; Ragaini, F.; Bilello, L.; Cenini, S.; Gennari, C.; Piarulli, U. *J. Organomet. Chem.* **2004**, *689*, 2169.
- [67] Harutyunyan, S. R.; Lopez, F.; Browne, W. R.; Correa, A.; Pena, D.; Badorrey, R.; Meetsma, A.; Minnaard, A. J.; Feringa, B. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 9103.
- [68] Nakamura, E.; Yamanaka, M.; Mori, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 1826.
- [69] Wang, S. Y.; Ping, S.; Loh, T. P. *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 3185.

(Zhao, X.)